

**Вторичный гиперпаратиреоз -
проявление синдрома
минерально-костных нарушений
при хронической болезни почек**

к.м.н. Лилит Ваниковна Егшатын

*Кафедра эндокринологии и диабетологии МГМСУ
Центр патологии околощитовидных желез ЭНЦ РАМН*

Основные факторы регулирующие Са - Р обмен в организме

- Паратиреоидный гормон (Паратгормон)
- Кальций-чувствительный рецептор
- Витамин D
- FGF– 23

Околощитовидные железы

у 80% = 4 ОЩЖ

у 20% < 4 или > 4 ОЩЖ



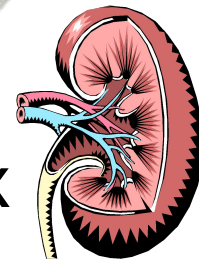
Физиологическая роль ПТГ

Главной функцией ПТГ является поддержание постоянства кальция посредством влияния на:

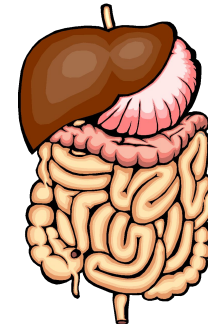
1. резорбцию костной ткани



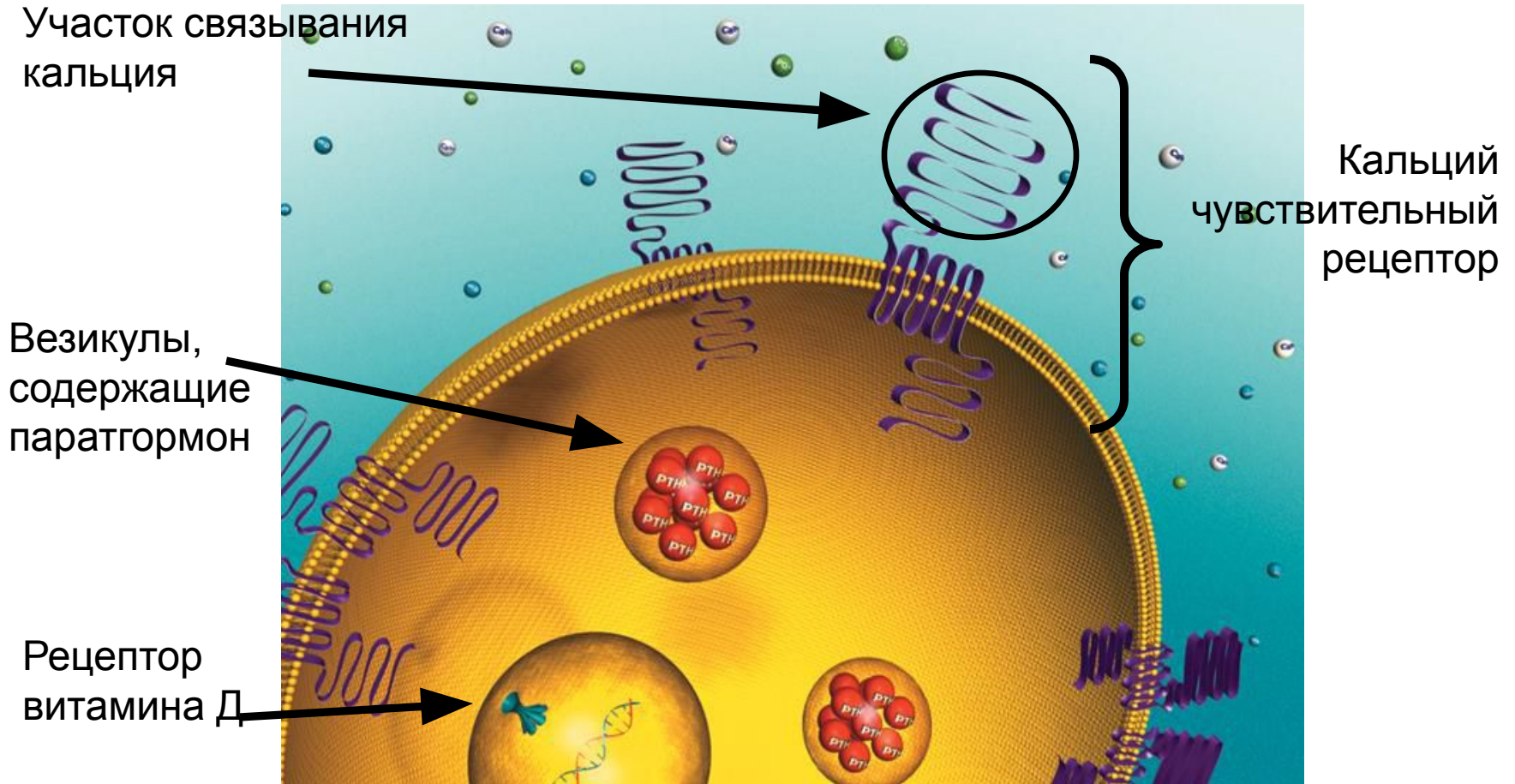
2. реабсорбцию кальция в почках



3. всасывание его в кишечнике.



Регуляция уровня ПТГ в клетках околощитовидных желез



CaSR - кальций-чувствительный рецептор

Сниженный уровень кальция
инактивирует CaSR

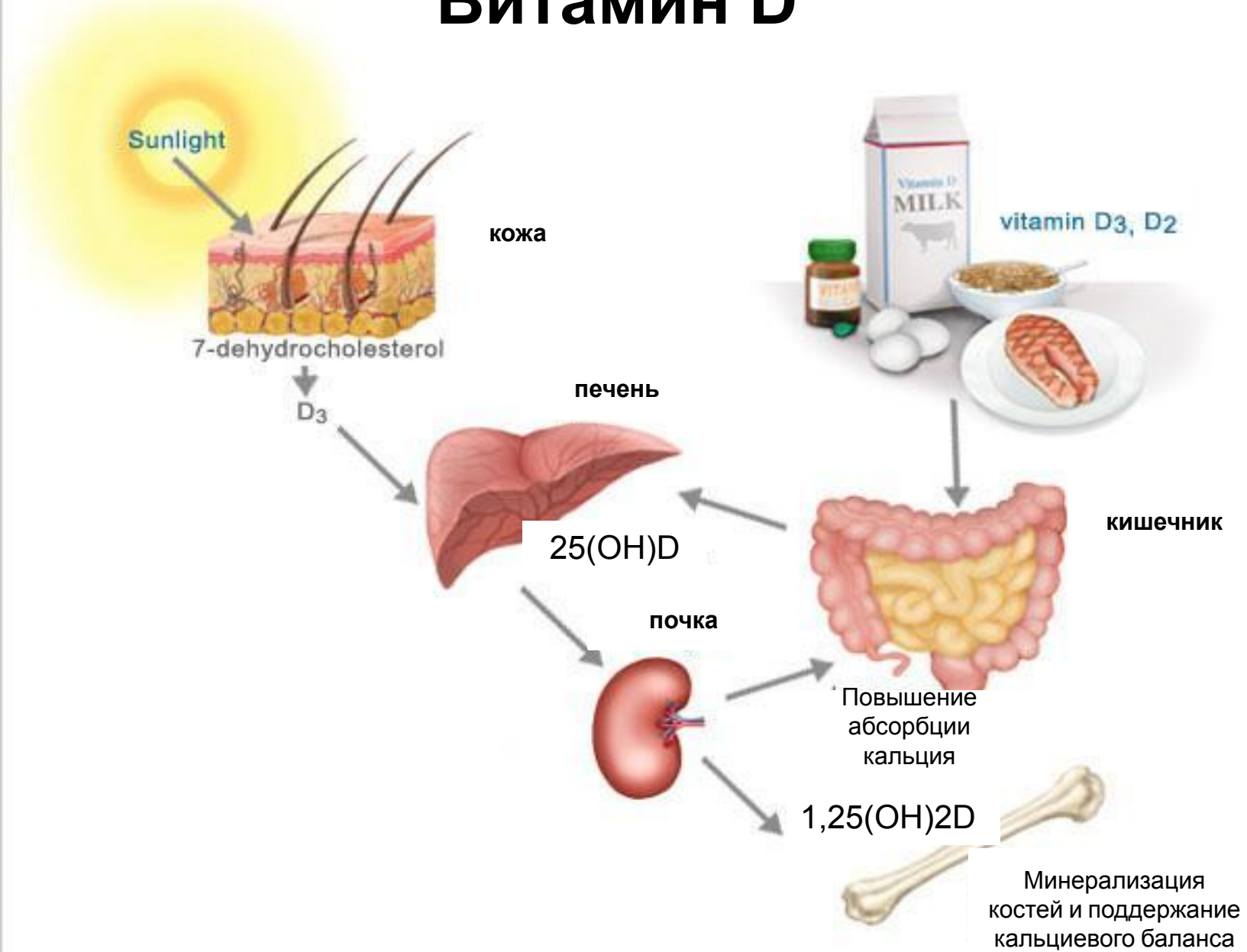


CaSR - кальций-чувствительный рецептор

Высокий уровень кальция
активирует CaSR

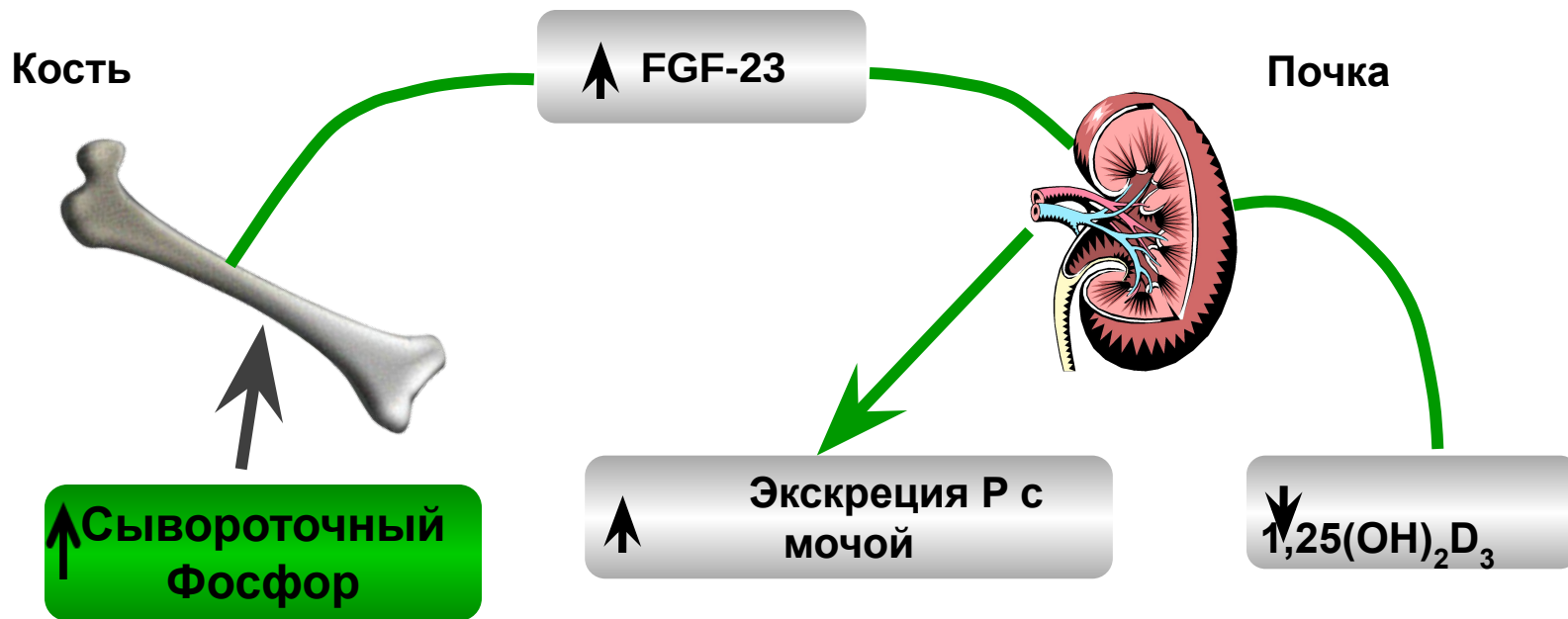


Витамин D



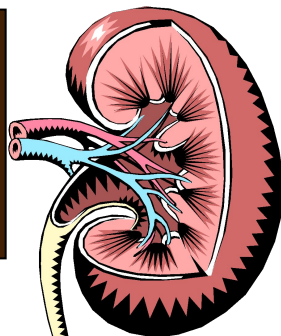
Гормон	Эффект	Кость	Кишечник
Паратгормон	Повышает кальций	Повышает разрушение костной ткани	Непрямой эффект через витамин D
Витамин D	Повышает Кальций и фосфор	Влияет на минерализацию	Повышает всасывание кальция и фосфора

Роль FGF-23 в регуляции фосфора



**Что происходит
при
хронической болезни почек?**

ХБП, уменьшение массы действующих нефронов или диализ



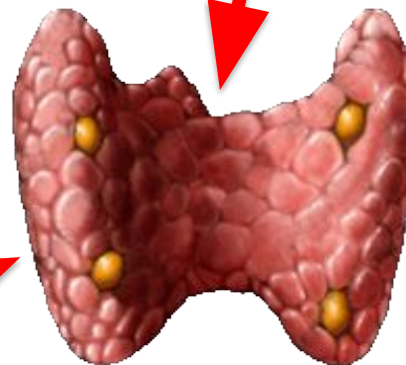
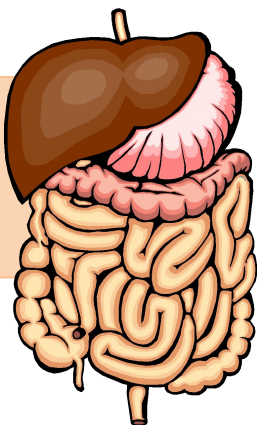
Повышение FGF 23

снижение синтеза ВИТАМИНА D

гиперфосфатемия

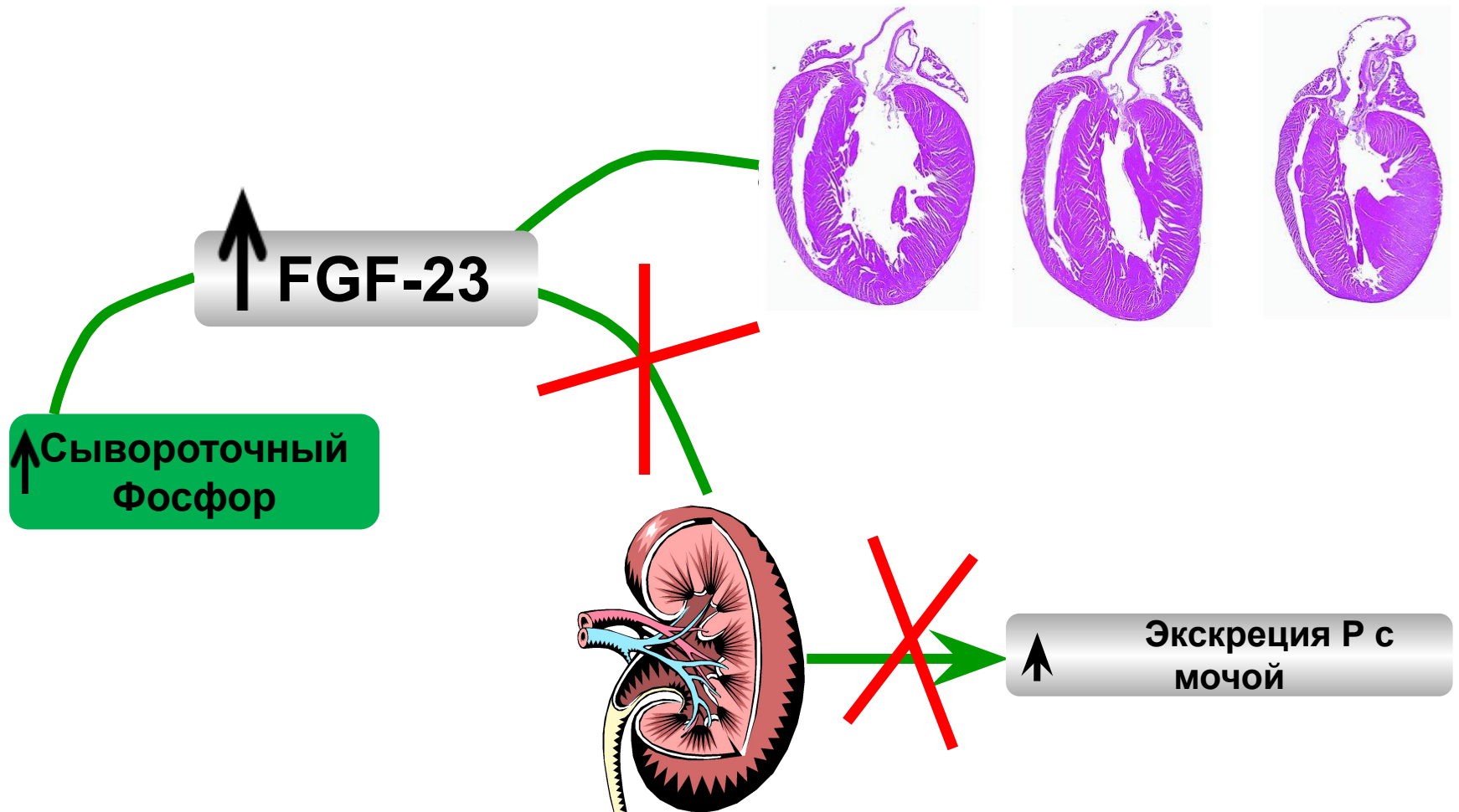
уменьшение абсорбции кальция

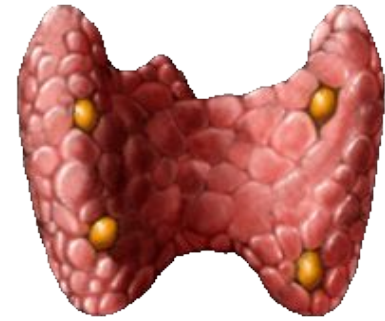
гипокальциемия



повышение ПТГ

FGF 23 вызывает гипертрофию ЛЖМ





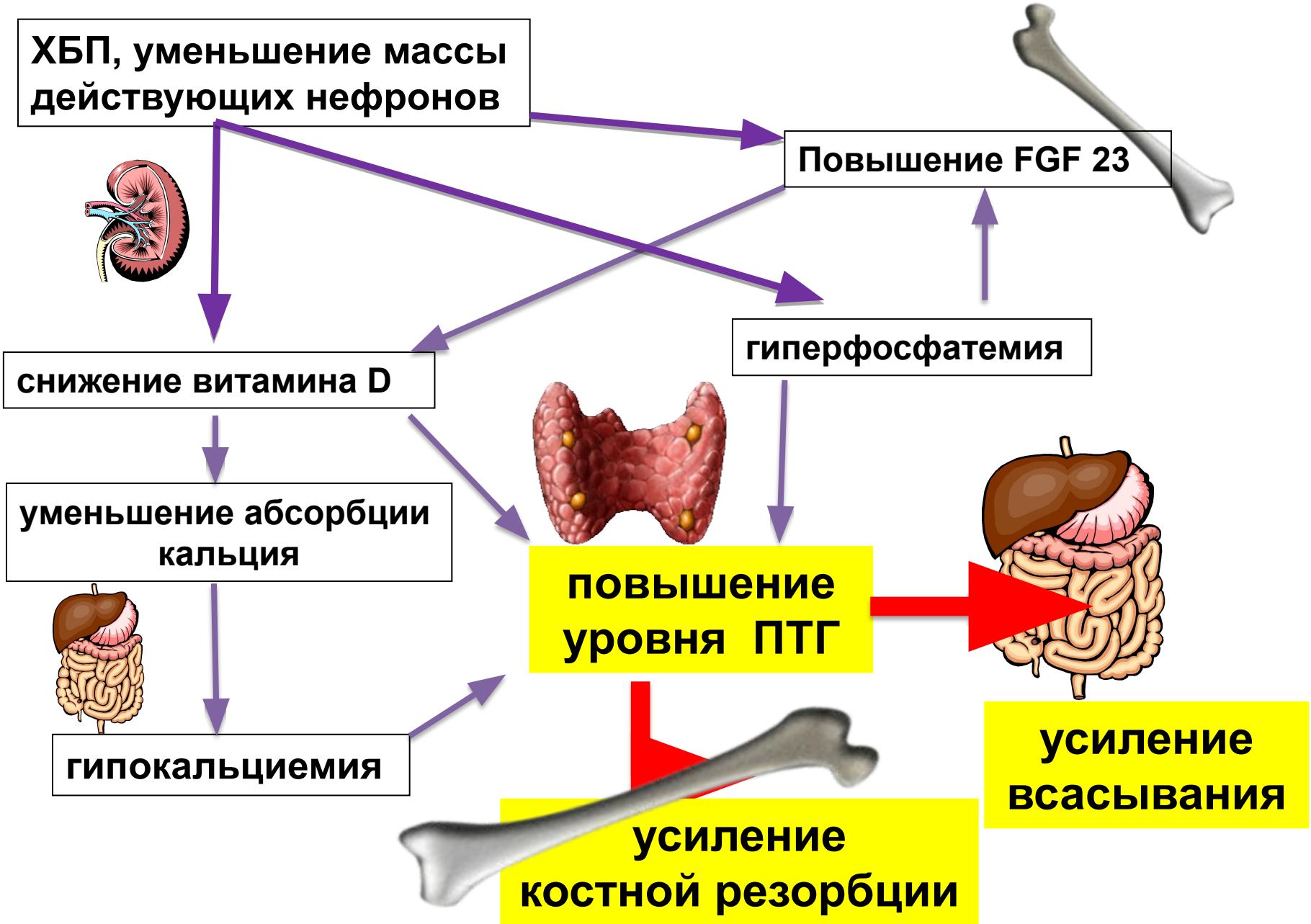
Гиперпаратиреоз

Вторичный гиперпаратиреоз

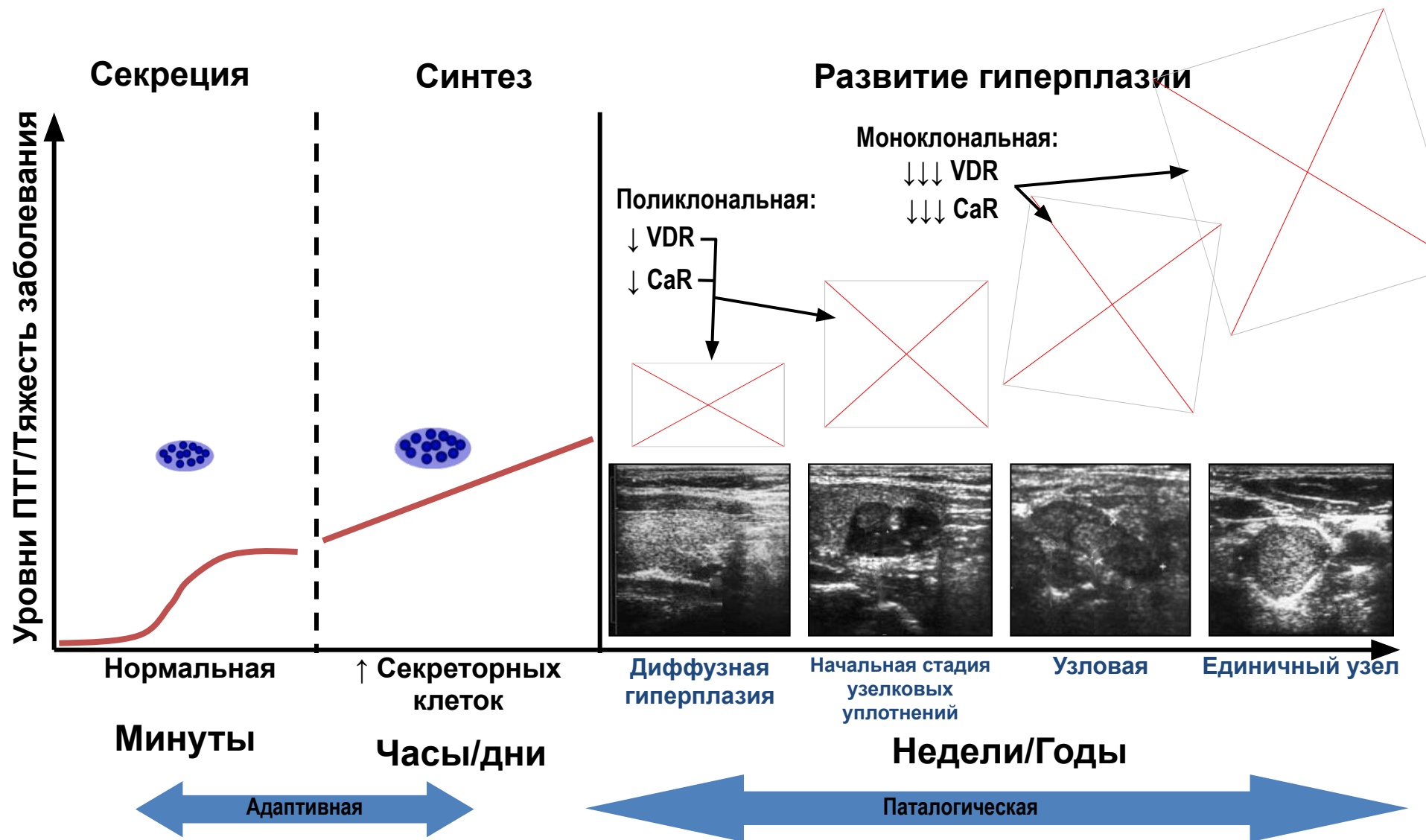
Компенсаторная гиперфункция ОЩЖ,
развивающаяся при длительной
гипокальцемии, гипомагниемии,
дефиците витамина D и/или
гиперфосфатемии различного генеза

Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при ХБП

1. Задержка в организме фосфата;
2. Снижение синтеза активной формы витамина D;
3. Снижение уровня кальция крови;
4. Компенсаторное повышение уровня ПТГ



Развитие гиперплазии ОЩЖ



VDR = рецептор витамина D; CaR = кальций-чувствительный рецептор.

Tominaga Y, *Semin Surg Oncol.* 1997;13:78-86; Adapted from Pavlovic D. *Sci World J.* 2006;6:1599-1608.

CaSR - кальций-чувствительный рецептор

В норме высокий уровень
кальция
активирует CaSR

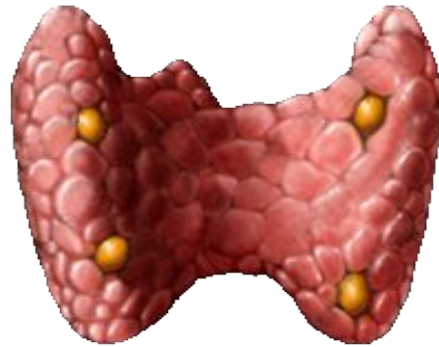
При узловой трансформации
ОЩЖ высокий уровень кальция
НЕ активирует CaSR



синтез ПТГ



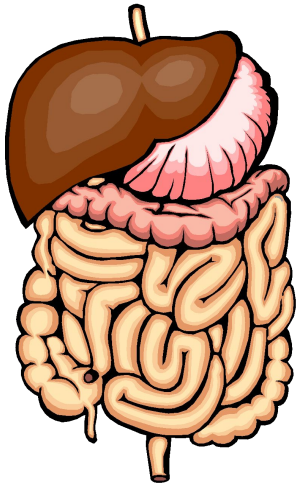
синтез ПТГ



Узловая гиперплазия

↓↓↓ CaR, VDR

Повышение уровня ПТГ



Усиление всасывания



Усиление костной резорбции



гиперкальциемия, гиперфосфатемия

Вторичный гиперпаратиреоз

Компенсаторная гиперфункция ОЩЖ



Декомпенсация:
повышение ПТГ, Са, Р

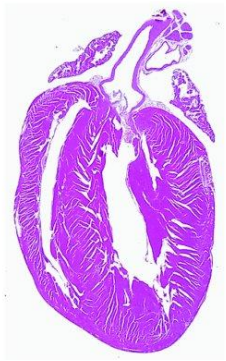
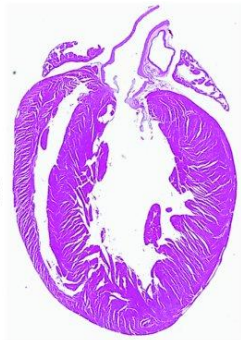
Ca

FGF-23

ПТГ

P

ВИТАМИН D



Синдром «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек»

Сдвиг лабораторных параметров

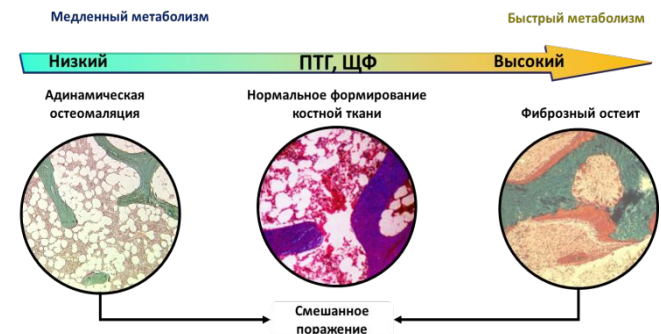
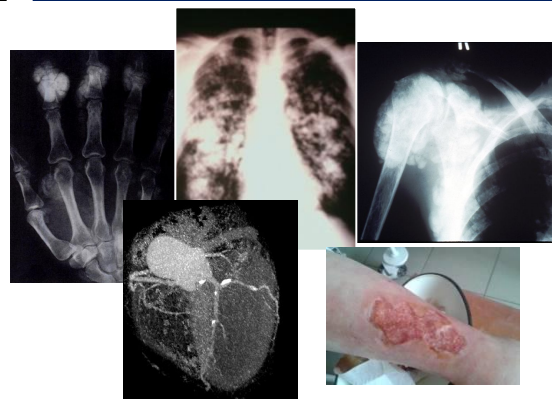
Нарушение метаболизма кальция, фосфора, ПТГ, ЩФ, FGF-23, витамина D

Внескелетная кальцификация

Эктопическая кальцификация сосудов и мягких тканей

Почечная остеодистрофия

Нарушение ремоделирования, минерализации, объема, линейного роста и прочности костной ткани



Block GA, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-2218.
 Kestenbaum B, et al. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:607-622.
 Goodman WG, et al. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:572-579.
 Moe S, et al. *Kidney Int.* 2006;69:1945-1953.

Внескелетная кальцификация

Повышение уровня
 $[Ca] \times [P] > 4,45 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$

Биологическая кальцификация



Физиологическая
кости



Патологическая
(эктопическая)

Мягкие ткани/хрящи

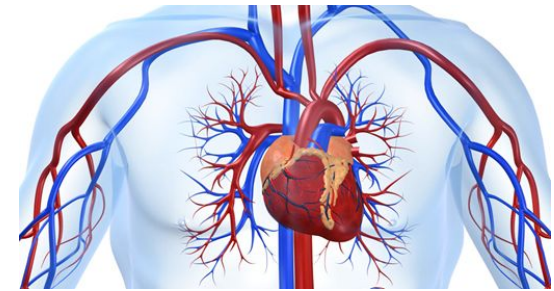
Кардиоваскулярная



Сосуды



Клапаны сердца



Внескелетная кальцификация

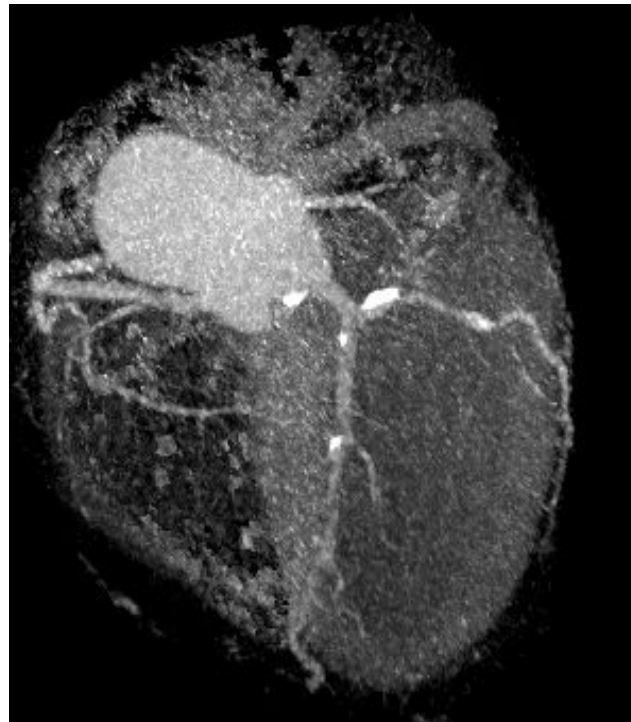
мягких тканей



сосудов



Кальцификация коронарных сосудов, клапанов и миокарда, диффузный фиброз миокарда, гипертрофия ЛЖ формируют **«уремическое сердце»**



Кальцификация легких



Noncalcified

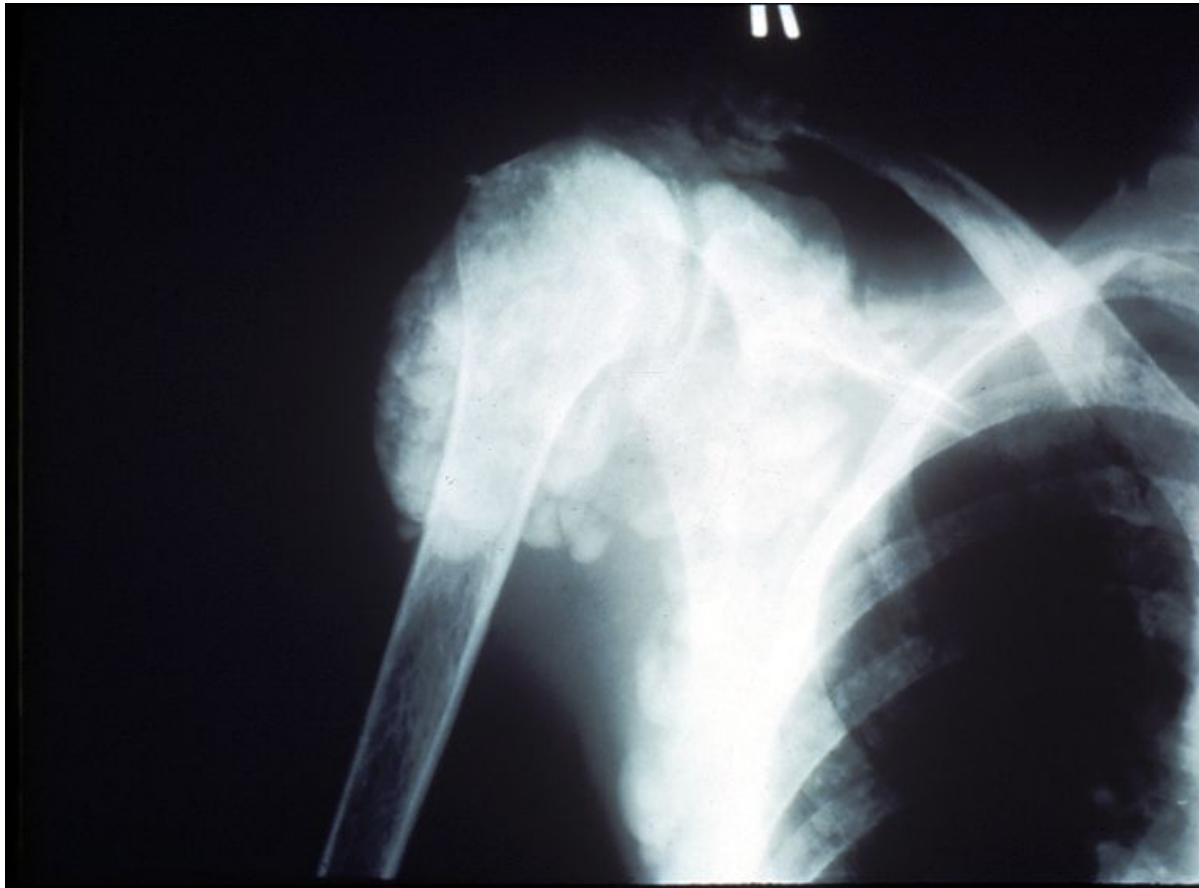
Calcified

Sanders C, et al. *Am J Roentgenol.* 1987;149:881-887.

Kuzela DC, et al. *Am J Pathol.* 1977;86:403-424.

Slide courtesy of E. Slatopolsky.

Перисуставная кальцификация



Slide courtesy of D. Sherrard.

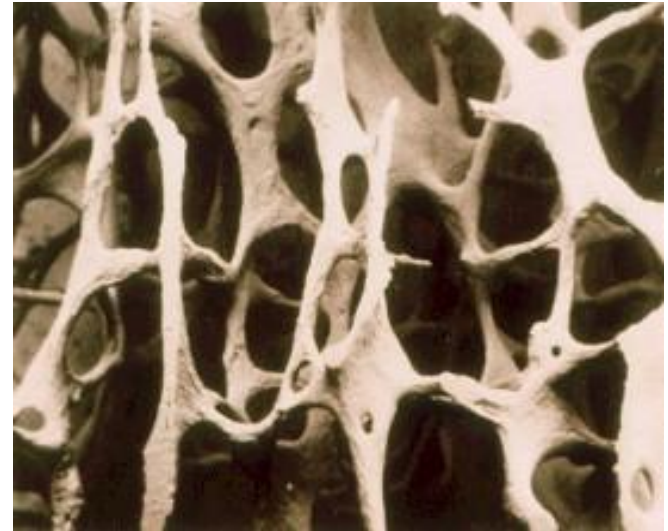
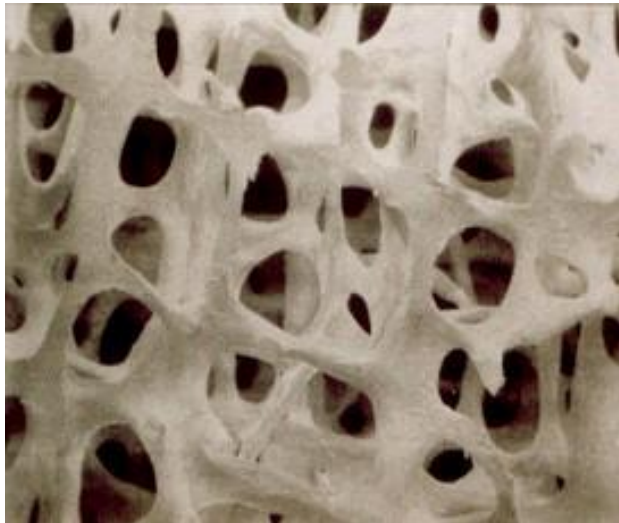
Кальцифицирующая уремическая артериолопатия



КУА -проявляется системной кальцификацией кожных артериол, приводящей к их ишемии и подкожному некрозу тканей

Почечная остеодистрофия

ПОД - это заболевание костей при ХБП, характеризующееся снижением костной массы, нарушением структуры костной ткани и как следствие переломами при минимальной травме



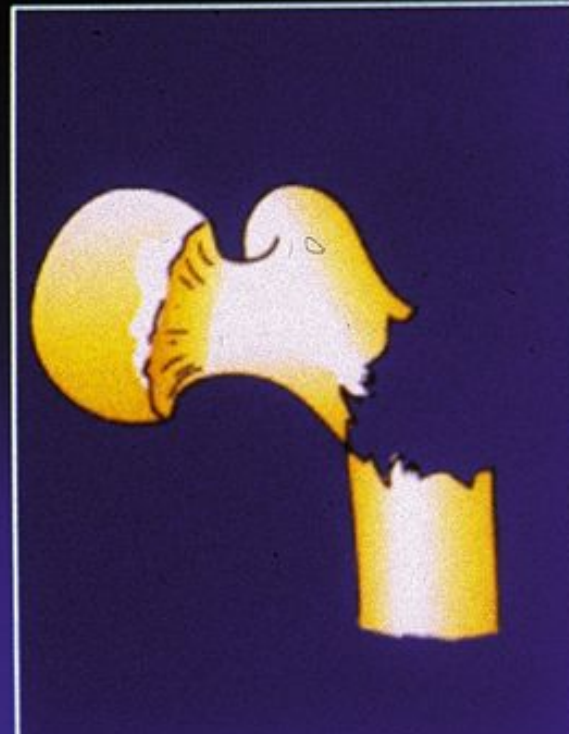
**Компрессионные
переломы позвонков**



**Перелом
предплечья**

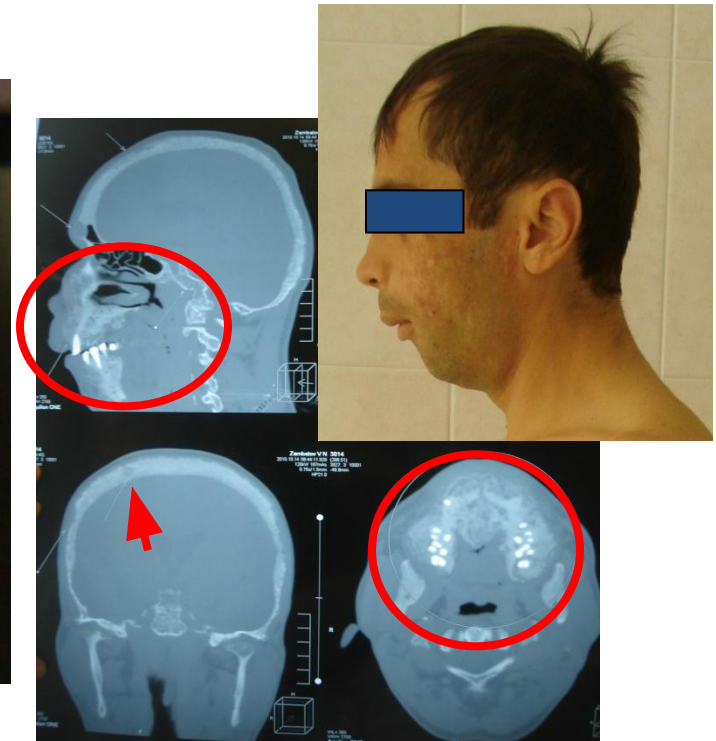


**Перелом
шейки бедра**



Изменения лицевого черепа Синдром Sagliker

локальное рассасывание костных элементов с образованием кист и гигантских “бурых” опухолей



Диагностика

1. Оценка лабораторных показателей

диагностический минимум:
иПТГ, ЩФ, Са_{общ}, альбумин, Р
и
25(ОН)D

Целевые диапазоны Паратгормона (пг/мл)

Стадия	KDOQI, 2003	KDIGO, 2009	РДО, 2010	НОНР, 2015
ХБП 5D	150-300	130–585 (2-9-кратно выше верхней границы нормы)	130-300	130-300

**При ХБП необходимо поддерживать
уровень ПТГ выше нормы, т.к.
формируется резистентность скелета к
действию ПТГ**

– это сниженный кальциемический ответ

Сывороточный ПТГ, ЩФ – клинический маркер метаболизма костной ткани

Медленный метаболизм

Быстрый метаболизм

Низкий

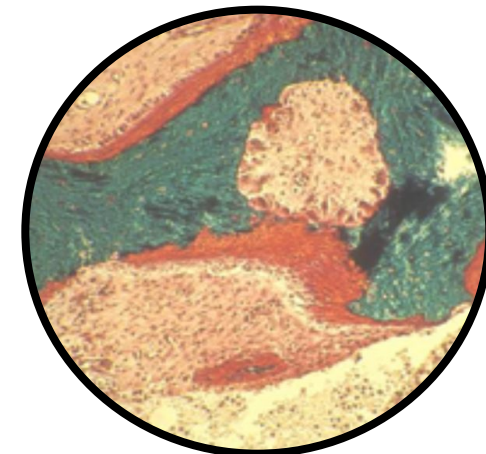
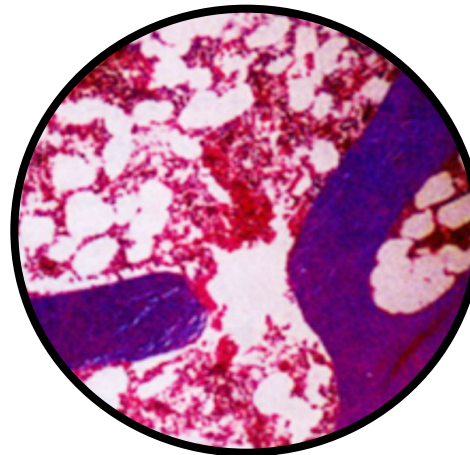
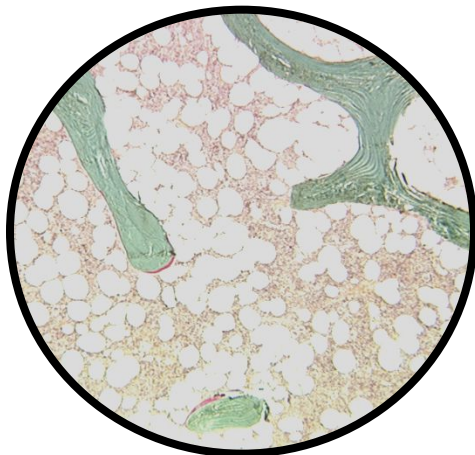
ПТГ, ЩФ

Высокий

Адинамическая
остеомалаяция

Нормальное формирование
костной ткани

Фиброзный
остеит



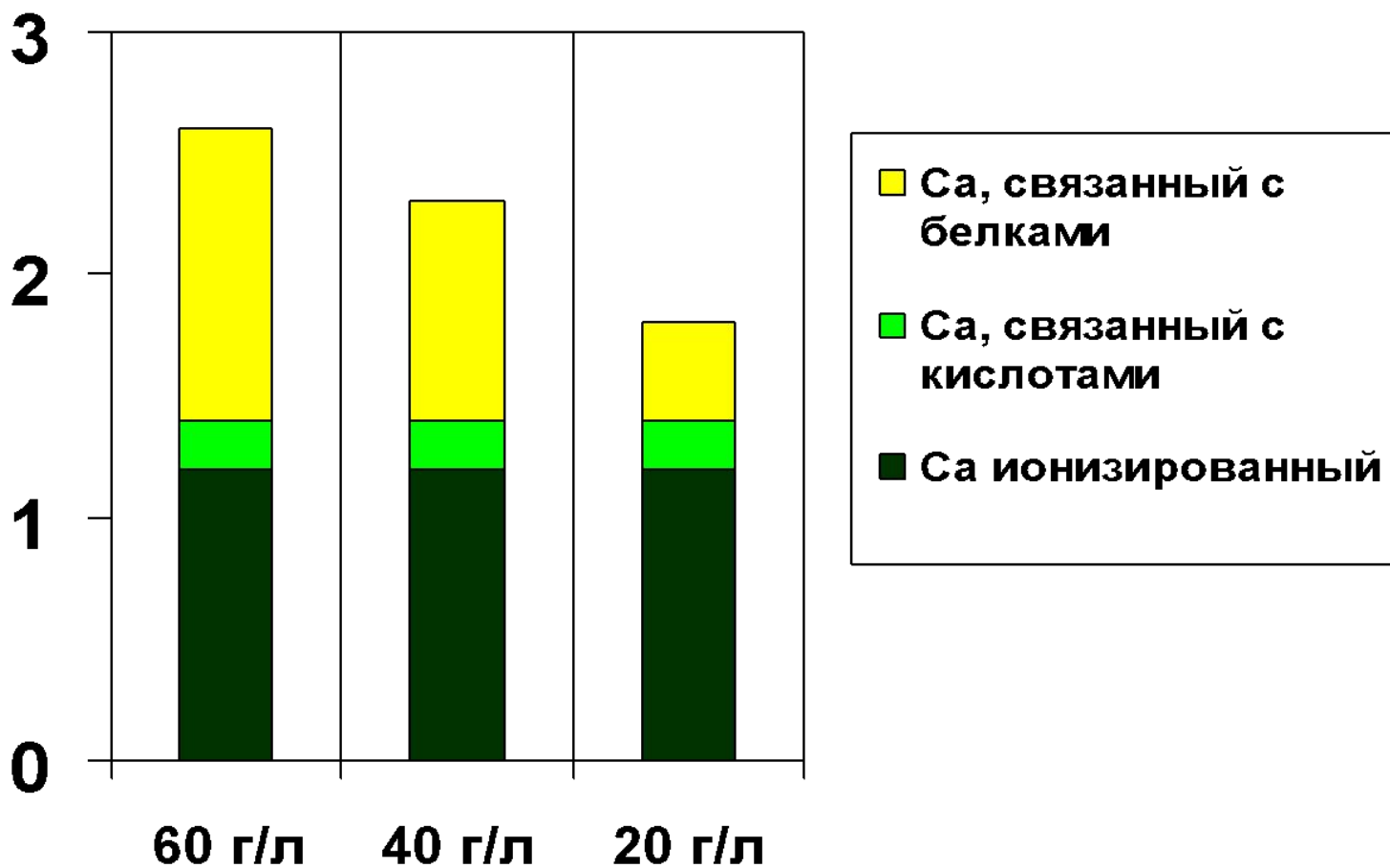
Смешанное
поражение

Целевые диапазоны Са, Р

	KDOQI, 2003	KDIGO, 2009	РДО, 2010	НОНР, 2015
Са общ, ммоль/л	2,13–2,37	Норма локальной лаборатории: 2,15-2,5		
Фосфаты ммоль/л	1,13–1,78	Норма локальной лаборатории: 0,81–1,45	Норма лаборатории: 0,87-1,49	

**Необходима коррекция уровня кальция
на уровень альбумина крови.**

Влияние концентрации альбумина на уровень общего кальция в сыворотке



Скорректированный на альбумин общий кальций

- Если содержание альбумина < 40 г/л

Ca скорр. = Ca общий (ммоль/л) + 0,02 x (40 – альбумин)

или

Ca скорр. = Ca общий (ммоль/л) + 0,01 x (30 – альбумин)

- Если содержание альбумина > 45 г/л

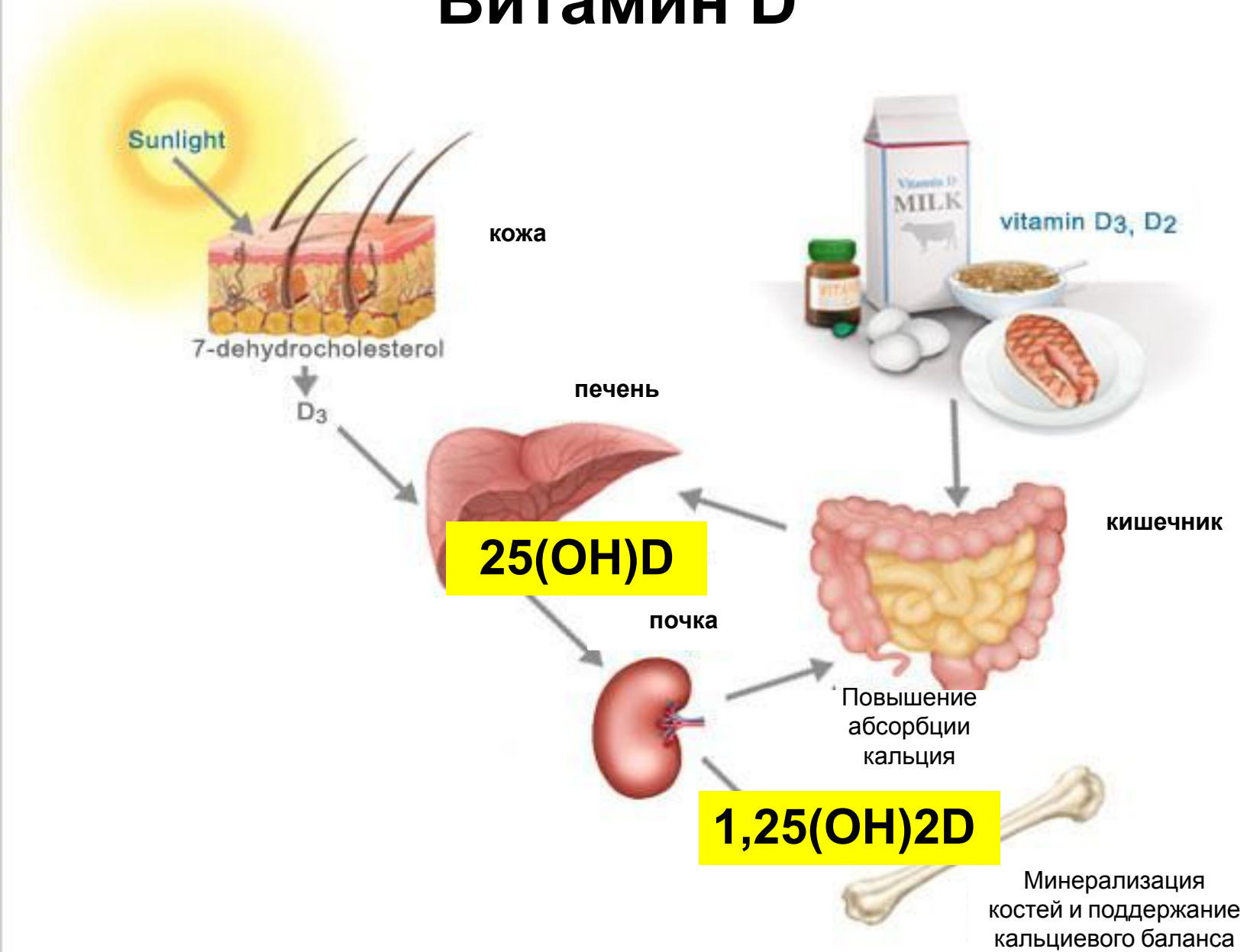
Ca скорр = Ca общий (ммоль/л) - 0,02 x (альбумин – 45)

Пример: Са крови - 2,4 ммоль/л

Альбумин - **51** г/л, скоррСа = **2,28** ммоль/л

Альбумин - **23** г/л, СкоррСа = **2,74** ммоль/л

Витамин D



25(OH)D или 1,25(OH)2D?

25(OH)D - индикатор статуса витамина D, отражает суммарное количество витамина D, производимого в коже и получаемого с пищей. Период полураспада 15 дней.

1,25(OH)2D не отражает запасы витамина D, т.к. зависит от содержания кальция и фосфора в крови. Период полураспада < 4 ч.

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D - 25(OH)D

*1 нмоль/л = 0,4 нг/мл

Дефицит	менее 20 нг/мл (<50 нмоль/л*)
Недостаточность	21-29 нг/мл (50-75 нмоль/л)
Адекватное содержание	более 30 нг/мл (>75 нмоль/л)
Неблагоприятные эффекты высоких доз	более 60 нг/мл (>150 нмоль/л)

Инструментальные методы оценки

2. Инструментальные методы оценки состояния костной системы

- **Биопсия трабекулярной костной ткани:** «золотой стандарт» (в рутинной клинической практике не применяется)
- **Рентгенологическое исследование**
- **Рентгеновская остеоденситометрия**

Остеопороз следует подозревать:



- рост снизился на > 2 см за год или на > 4 см по сравнению с ростом в 25 лет
- расстояние между затылком и стеной составляет > 5 см
- расстояние между нижними ребрами и крылом подвздошной кости составляет ширину < 2 пальца.

Рентгенография



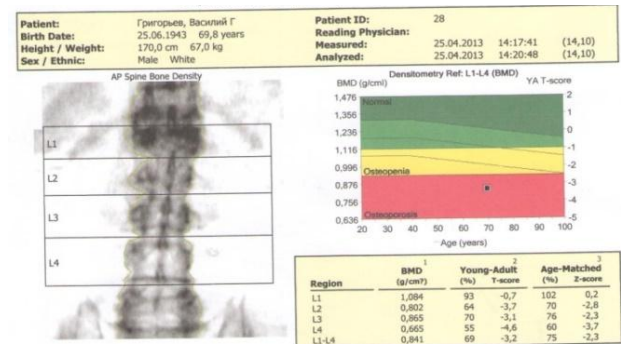
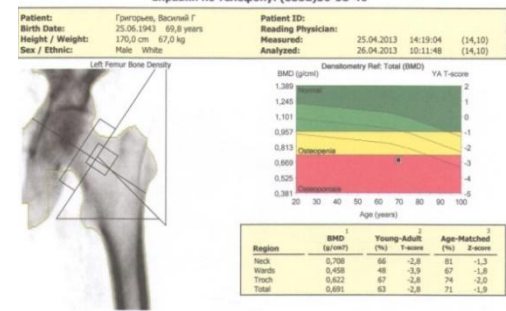
- Поздняя диагностика (при значительной потере костной массы - более 30%)
- Выявление переломов (явные и компрессионные)

Остеоденситометрия

Оценка минеральной плотности костной ткани

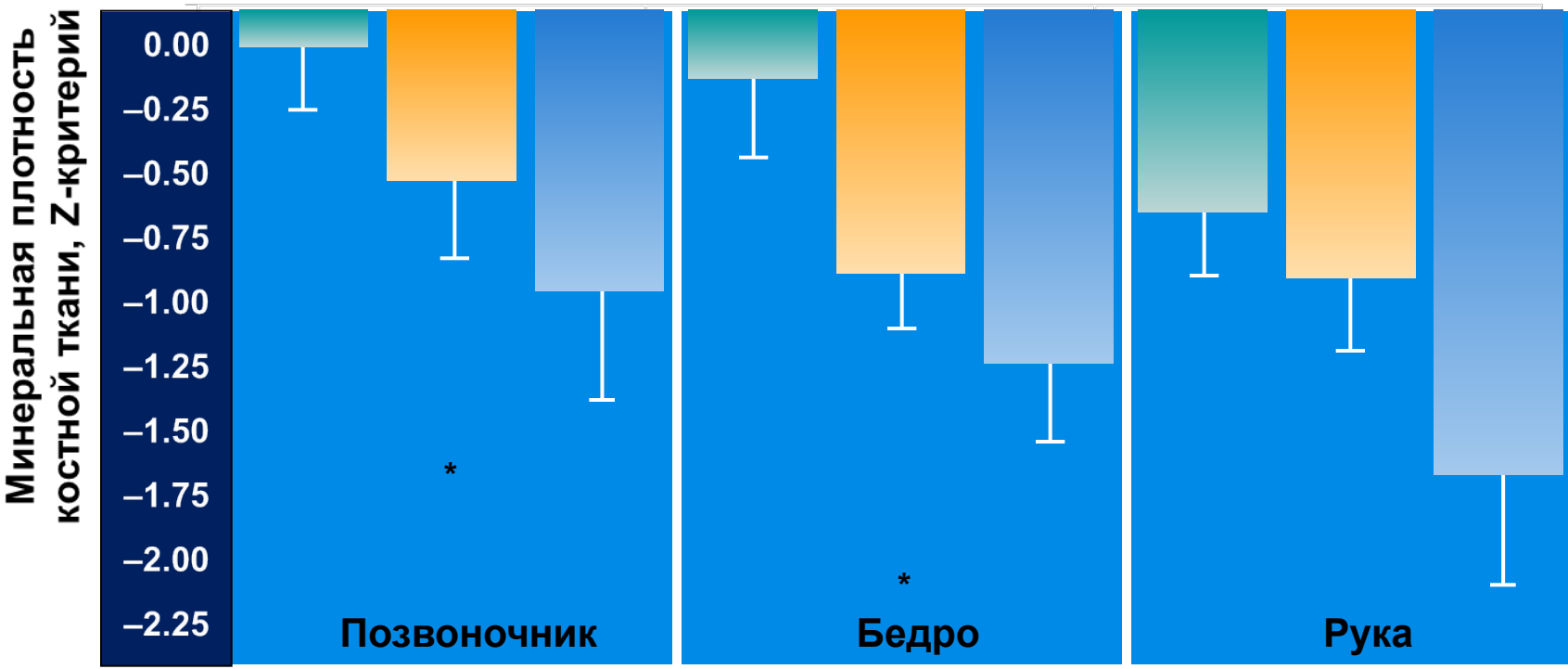


Внескелетная кальцификация ложно увеличивает плотность костной ткани



МПК у пациентов с ХБП, в зависимости от тяжести вторичного гиперпаратиреоза

- Сывороточный ПТГ < 60 пг/мл
- Сывороточный ПТГ в диапазоне 60 - 120 пг/мл
- Сывороточный ПТГ > 120 пг/мл



*P < 0.05, t-критерий Стьюдента

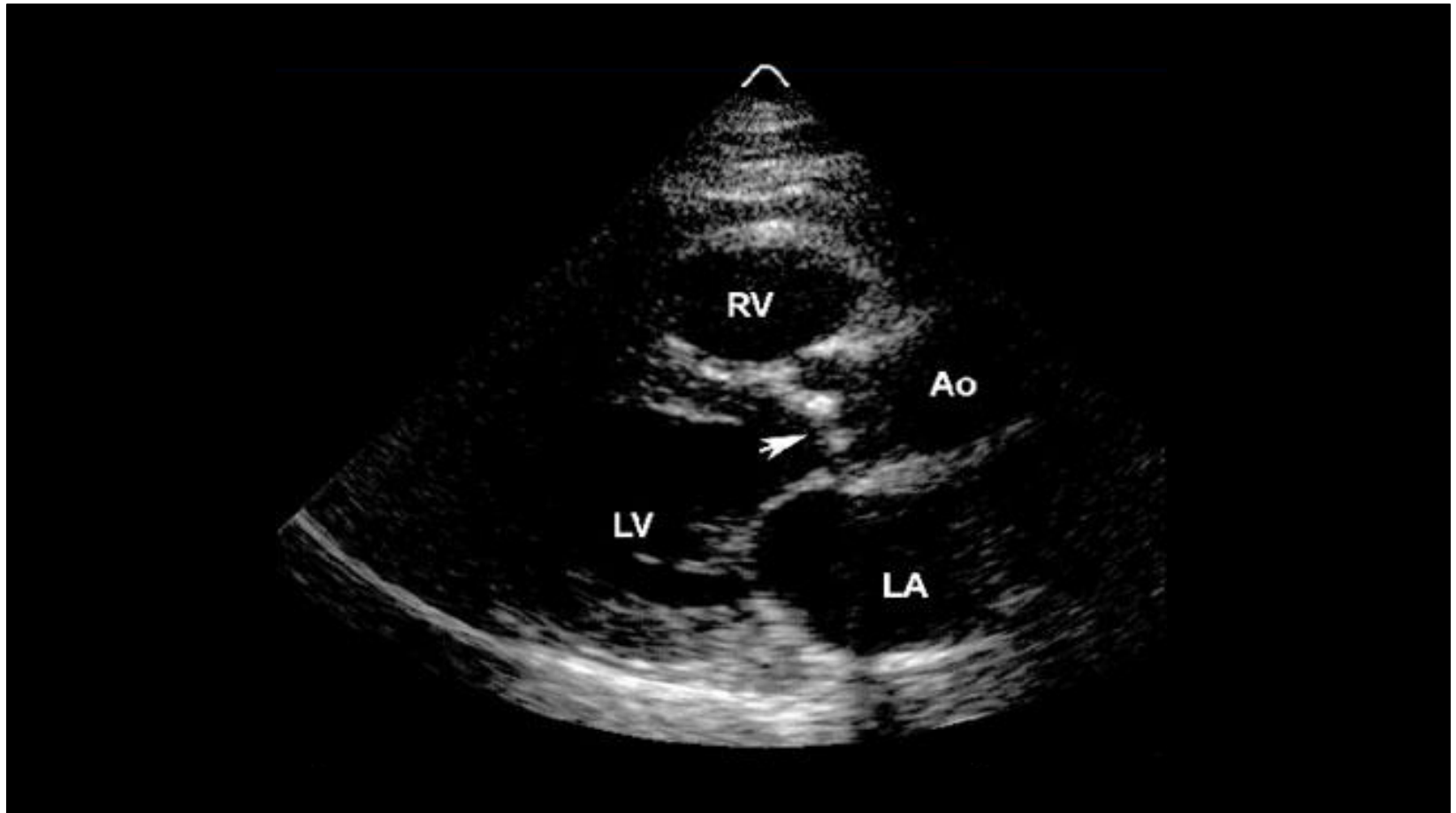
2. Инструментальные методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы

- Рентгенологическое исследование**
- Компьютерная томография**
- ЭХО-КГ**

Рентгенологическое исследование: кальцификация мягких тканей и сосудов



Для визуализации кальцификации клапанов сердца рекомендуется выполнить ЭХО-КГ



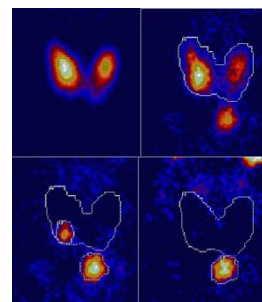
3. Топическая диагностика ОЩЖ

~~скрининг~~

- УЗИ ОЩЖ



- Сцинтиграфия (?) ОЩЖ



- Компьютерная томография



Терапия ВГПТ

Цели терапии ВГПТ

Неотложные

- Коррекция или предотвращение гиперфосфатемии¹
- Нормализация уровня кальция¹
- Контроль ПТГ в пределах целевых значений¹

Долгосрочные

- Предотвращение гиперплазии ОЦЖ²
- Поддержание нормального костного метаболизма²
- Сокращение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности³

¹Goodman WG. *Kidney Int.* 2001;59:1187-1201.

²Cunningham J. *Kidney Int.* 1999;56(suppl 73):S59-S64.

³Block GA et al. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:1226-1237.

Гиперфосфатемия:

- **Гипофосфатная диета**
- **Фосфатбиндеры**
- **Диализ**

(более частый или удлинение сеансов)

Факторы улучшающие всасывание фосфора в ЖКТ

- **Витамин D** – кальцитриол
- **Дефицит кальция** в продуктах питания (или препаратах)
- **Кислая среда** желудка и проксимального отдела тонкой кишки играют важную роль в поддержании растворимости и биодоступности фосфора

Коррекция гиперфосфатемии





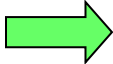
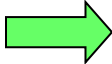


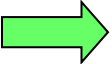
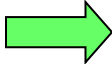


гипофосфатная диета




Ограничить прием фосфора с пищей
до 800-1000 мг/сут.



Сравнение эффекта терапии фосфат-биндерами

Препарат	иПТГ	Ca	PO4	[Ca]x[P]
Ca содержащие				
Не Ca, Al содержащие				
Al содержащие				

 Снижает

 Слегка
снижает

 Повышает

 Не влияет

Коррекция гиперфосфатемии

применение алюминий-содержащих ФБ

- Следует использовать только при неэффективности или отсутствии других вариантов.
- Недопустимо одновременное применение с препаратами витамина D.
- Недопустимо применение при низком уровне щелочной фосфатазы и ПТГ (<150 пг/мл).
- Избегать длительного применения (более 3 мес. подряд или 6 мес. суммарно)

Гипокальциемия:

- **Препараты кальция**
- **Кальций в диализате**
- **Препараты витамина D**

Препараты кальция

Название препарата	Содержание кальция/доза	Преимущества
Карбонат кальция	40% кальция	Низкая стоимость, различные формы
Ацетат кальция	25% кальция	Всасывание кальция меньше, чем у карбоната кальция

Препараты кальция (+ пищевой) не более 2,0 г/сут

Кальций в диализате:

1,25 ммоль/л

1,50 ммоль/л

1,75 ммоль/л

Препараты витамина D

1. Неактивная форма витамина D -
Эргокальциферол или Холекальциферол
2. Активная форма витамина D – Кальцитриол
3. Аналоги витамина D, например:
Альфакальцидол, Парикальцитол и т.д.

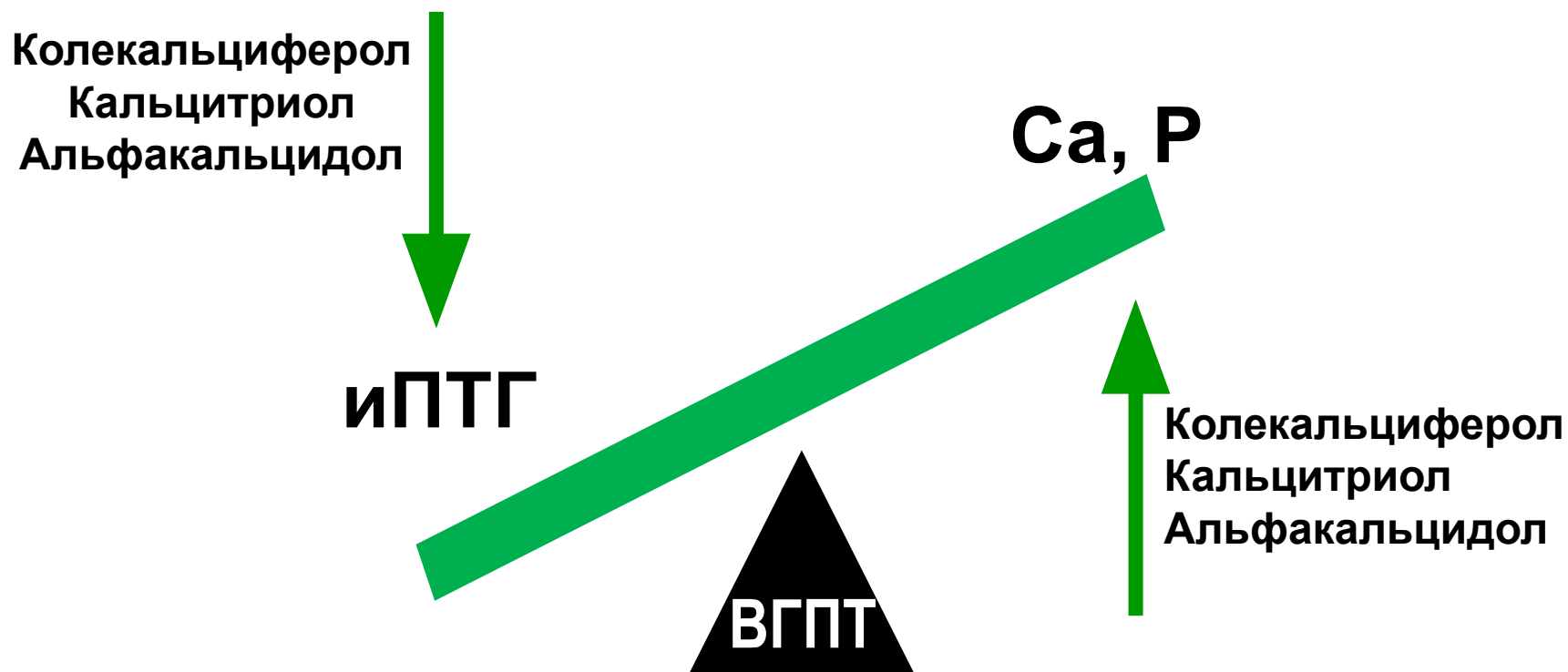
25(OH)D

Для лечения **недостаточности или дефицита**
витамина D рекомендуется прием
холекальциферола: **Вигантол** или **Аквадетрим**

Когда начинать терапию активными метаболитами витамина D

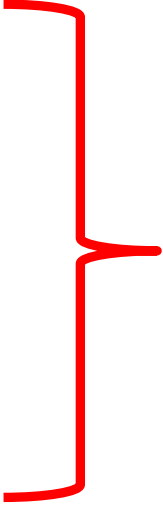
- иПТГ > 300 пг/мл
- $Ca_{\text{скорр}}$ – нет гиперкальциемии
- P – нет гиперфосфатемии
- 25(OH)D – нет дефицита

Двойное действие препаратов витамина D



Вторичного гиперпаратиреоза

- **Гипофосфатная диета**
- **Препараты кальция**
- **Высокий кальций в диализате**
- **Препараты витамина D**
- **Кальцимитетики**



При отсутствии
гиперкальциемии

Гиперкальциемия:

наблюдается в условиях

- Передозировки препаратами кальция и/или витамина D

Уменьшение дозы или
полная отмена









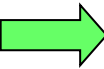







- Высокого уровня кальция в диализате



Уменьшение концентрации
до 1,25 ммоль/л

- «Автономной» секреции ПТГ

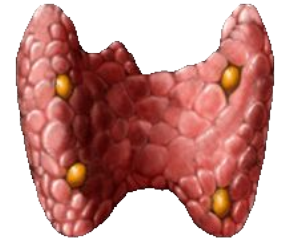
Кальцимитетики

Сравнение эффекта терапии различными препаратами

Препарат	иПТГ	Ca	PO4	[Ca]x[P]
Активный витамин D				
Ca – биндеры				
Не Ca биндеры				
Кальциймиметики				

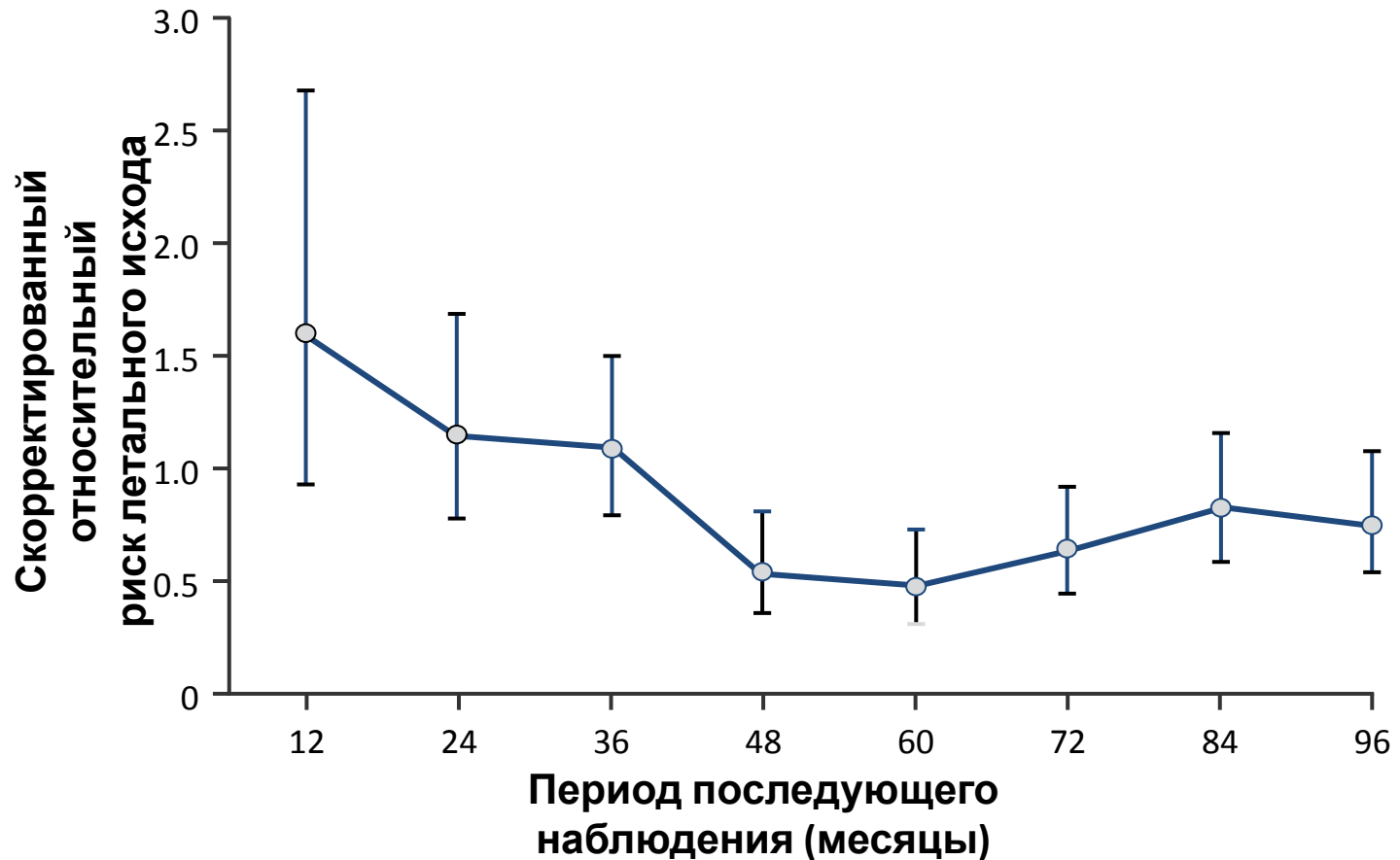
 Снижает
  Слегка снижает
  Повышает
  Не влияет

Паратиреоидэктомия:



- Субтотальная
- Тотальная с ауто трансплантацией
- Тотальная

Риск гипокальциемии после ПТЭ



Рецидив ВГПТ после ПТЭ

Субтотальная	}	10 - 83%
Тотальная с АТ		
Тотальная		до 43%

Гипопаратиреоз после ПТЭ до 20%

(снижение уровня ПТГ ниже референсных)

Сывороточный ПТГ, ЩФ – клинический маркер метаболизма костной ткани

Медленный метаболизм

Быстрый метаболизм

Низкий

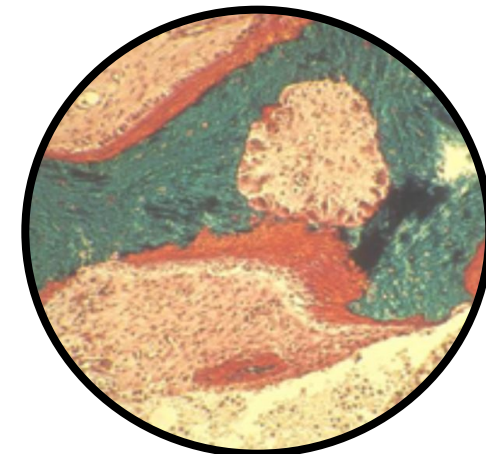
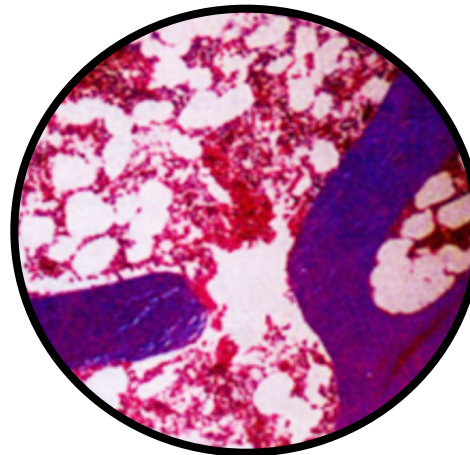
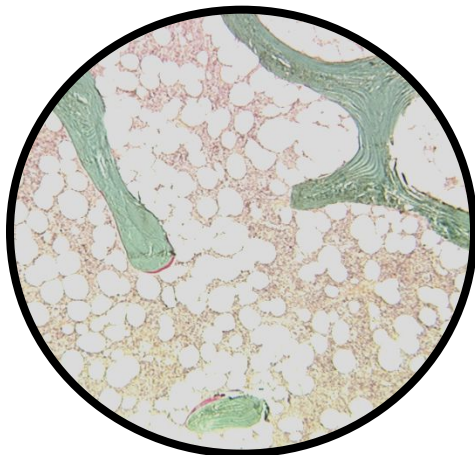
ПТГ, ЩФ

Высокий

Адинамическая
остеомалаяция

Нормальное формирование
костной ткани

Фиброзный
остеит



Смешанное
поражение

Лечение остеопороза

Немедикаментозные методы

- Физическая активность. Прыжки противопоказаны (!)
- коррекция питания (продукты, богатые кальцием при отсутствии гиперкальцемии !)
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем
- при высоком риске падений – лечение сопутствующих заболеваний, коррекция зрения, изменение домашней обстановки, пользование тростью, устойчивая обувь и т.д.
- Корсеты показаны при болях в спине и при наличии компрессионных переломов позвонков
- Категорически исключается мануальная терапия

Эффекты физической активности



- Уменьшение болей
- Увеличение мышечной силы
- Снижение и стабилизация АД
- Стабилизация гликемии и снижение ОХ
- Уменьшение риска падений
- Улучшение координации движений
- Уменьшение риска переломов
- Улучшение настроения
- Нормализация сна
- Повышение устойчивости к стрессам
- Повышение качества жизни

Центр патологии околощитовидных желез
ФГБУ Эндокринологического научного центра

Email – parathyroid.enc@gmail.ru

Тел 8(495) -500-0063
500-00-90

**Благодарю за
внимание!**